

УДК 615.214:547.831.8:615.015.3

ДОЗОЗАЛЕЖНІСТЬ ЕФЕКТІВ ПЕРСПЕКТИВНОГО АНТИДЕПРЕСАНТА З НООТРОПНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ 2-МЕТИЛ-3-(ФЕНІЛАМІНОМЕТИЛ)-1Н-ХІНОЛІН-4-ОНУ

І.М.Подольський, С.Ю.Штриголь

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он; дозозалежність; тест підвішування за хвіст; тест умовної реакції пасивного уникнення

THE DOSE-DEPENDENCY OF THE EFFECTS OF 2-METHYL-3-(PHENYLAMINOMETHYL)-1H-QUINOLIN-4-ONE - A PROMISING ANTIDEPRESSANT WITH NOOTROPIC PROPERTIES

I.M.Podolsky, S.Yu.Shtrygol'

National University of Pharmacy

Key words: 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one; dose-dependency; tail suspension test; passive avoidance test

The object of the study is 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one. According to the results of the screening of a series of 3-(N-R,R'-aminomethyl)-2-methyl-1H-quinolin-4-ones it has been proven that in the dose of 100 mg/kg it has the high antidepressant activity in tail suspension test (TST) and prevents scopolamine-induced amnesia development in passive avoidance test (PAT). The present post-screening study was carried out with the purpose of dose-dependency detalization using the doses of 5, 50, 100 and 150 mg/kg in TST and PAT after scopolamine-induced amnesia. The comparison of experimental results of screening and post-screening studies has allowed revealing relationships between the activity and the amount of the substance introduced in a wide range of doses. According to the results of TST in both studies it has been concluded that the only dose of 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one, which provides a considerable antidepressant activity, is 100 mg/kg. The comparison of PAT results in screening and post-screening studies has been shown that in almost all doses studied, except 5 mg/kg, 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one significantly attenuate the amnesic effect of scopolamine. Therefore, the effective dose of 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one for in-depth studies is 100 mg/kg with both activities (antidepressant and anti-amnesic) at their maximum.

Пошук ефективної дози для поглиблених експериментальних фармакологічних досліджень нових біологічно активних субстанцій є, безумовно, важливим етапом доклінічного вивчення перспективних лікарських засобів [2, 6].

Об'єктом даного дослідження є 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он, який за результатами скринінгового вивчення ряду 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1Н-хінолін-4-онів [1] з використанням поведінкових тестів на мишах виявив високу антидепресивну активність, що поєднується з антиамнестичними властивостями в дозі 100 мг/кг [7].

Скринінгове дослідження було проведено в дозах 10 і 100 мг/кг із застосуванням тесту відкритого поля, піднесено-

го хрестоподібного лабіринту, тесту підвішування за хвіст, тесту умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) на моделі скополамін-індукованої антероградної амнезії та тесту стрижня, що обертається [7]. За результатами дослідів у дозі 10 мг/кг 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он виявляв тільки антиамнестичну дію. При 10-кратному збільшенні дози (100 мг/кг) разом з антиамнестичним ефектом спостерігалось достовірне зменшення часу пасивного зависання тварин у тесті підвішування за хвіст, що свідчить про значний позитивний вплив на депресивну поведінку мишей. Саме поєднання антидепресивної дії з ноотропними (антиамнестичними) властивостями дозволяє розглядати 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-

4-он як перспективний об'єкт для впровадження у медичну практику.

Отже, метою даного дослідження є постскринінговий пошук ефективної дози 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону, при якій ця сполука буде поглиблено досліджуватись у дослідях на тваринах.

Протокол постскринінгового дослідження включав тільки тест підвішування за хвіст і тест умовної реакції пасивного уникнення як основні методики за профілем активності. З метою деталізації дозозалежності основних ефектів 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону обрані дози 5, 50, 100 та 150 мг/кг, що при зіставленні з результатами скринінгового дослідження дозволить виявити зв'язок активності з кількістю введеної речовини у широкому діапазоні доз. Ефекти 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону в дозі 100 мг/кг

були досліджені в обох експериментах, оскільки ця доза забезпечувала найбільшу активність за результатами скринінгу [7].

Матеріали та методи

Дослідження проведено на 50 рандомбредних мишах-самцях вагою 20-24 г. Експерименти проводились відповідно до директиви Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети [4, 6]. Під час проведення експерименту тварин утримували в стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ за природнього світлового режиму «день-ніч» з вільним доступом до води та їжі [10].

Лабораторних тварин було розподілено на чотири групи відповідно до дози 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону, яку вони одержували, а також дві контрольні групи:

1) інтактний контроль навчання (тільки для тесту УРПУ), $n=9$.

2) інтактний контроль/контроль амнезії (для тесту УРПУ), $n=8$.

3) тварини, які отримували 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-он у дозі 5 мг/кг, $n=8$.

4) тварини, які отримували 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-он у дозі 50 мг/кг, $n=8$.

5) тварини, які отримували 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-он у дозі 100 мг/кг, $n=9$.

6) тварини, які отримували 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-он у дозі 150 мг/кг, $n=8$.

Дизайн постскринінгового експерименту повністю гармонізовано з попереднім дослідженням з метою зіставлення результатів, отриманих в обох дослідженнях [7]. Експеримент пе-

редбачав застосування режиму профілактичного внутрішньошлункового введення 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону у відповідних дозах протягом 3 днів у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Контрольні тварини отримували відповідний об'єм дистильованої води з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тіла. Через 1 годину після останнього введення речовини групу тварин долучали до тесту підвішування за хвіст [9, 13]. При цьому інтервал часу між введенням 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону та початком тестування для всіх груп мишей було збережено. Після тесту підвішування за хвіст внутрішньоочеревинним введенням розчину скополаміну гідроброміду (у розрахунку 1,5 мг/кг) у тварин індукували амнезію, на тлі якої через 30 хв відбувалась фаза навчання тесту УРПУ. У мишей групи інтактного контролю навчання формували УРПУ без незвального впливу. Через 24 години перевіряли збереженість пам'ятного сліду у тварин, вимірюючи латентний час входу до небезпечної темної камери приладу [11]. Критерієм мнемотропного ефекту 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону у відповідній дозі обрано антиамнестичну активність (АА), яку розраховували за формулою [5]:

$$AA = \frac{\Delta ЛПр - \Delta ЛПск}{\Delta ЛПі - \Delta ЛПск} \times 100\%$$

де: $\Delta ЛПр$ – різниця латентного періоду входу тварин до темної камери під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи, що отримувала відповідну дозу речовини;

$\Delta ЛПск$ – різниця латентного періоду входу до неосвітленої камери під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи контролю амнезії;

$\Delta ЛПі$ – різниця латентного періоду входу до темної камери

під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи інтактного контролю навчання.

Результати наведені у формі середньої арифметичної та стандартної похибки ($M \pm m$). Відмінності між групами визначали за t -критерієм Стьюдента при нормальному розподілі або кутовим перетворенням Фішера при обліку результатів в альтернативній формі. Статистично значущими вважали результати за $p \leq 0,05$ [3].

Результати та їх обговорення

Тест підвішування за хвіст є чутливою методикою дослідження депресивної поведінки гризунів і широко застосовується при вивченні нових сполук з антидепресивними властивостями [13].

У скринінговому дослідженні було показано, що 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-он в дозі 100 мг/кг зменшував час пасивного зависання мишей на 71% ($p < 0,05$) порівняно з групою інтактного контролю (табл. 1). При цьому в дозі 10 мг/кг цей ефект був майже відсутній.

Аналіз результатів постскринінгового дослідження виявив, що найменший вплив на депресивну поведінку тварин 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-он чинить у дозі 150 мг/кг (табл. 1). У дозах 5 та 50 мг/кг спостерігається зменшення часу іммобільності мишей, але ці зміни не сягають рівня статистичної значущості. При цьому в дозі 100 мг/кг антидепресивні властивості проявляються найбільш повно (-37,8%, $p < 0,05$), що цілком узгоджується з результатами скринінгового дослідження.

Різницю у результатах, отриманих у скринінговому та постскринінговому дослідженні, можна пояснити різною природою розчинника, в якому суспендували сполуку для внутрішньошлункового введення

Таблиця 1

**Вплив 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону на час пасивного
зависання мишей (с) у тесті підвішування за хвіст (M±m), n=59**

Експеримент	Інтактний контроль	Доза, мг/кг				
		5	10	50	100	150
Скринінг	112,6±23,1 (n=7)	–	93,2±7,3 (n=5)	–	32,7±16,3* (n=6)	–
Постскринінг	119,9±13,5 (n=8)	81,8±19,8 (n=8)	–	76,9±23,3 (n=8)	74,6±11,6* (n=9)	123,3±30,5 (n=8)

Примітка. * – $p \leq 0,05$ відносно групи інтактного контролю за t-критерієм Стьюдента; прочерк – дозу не досліджували.

тваринам. На стадії скринінгу, виходячи з фізико-хімічних властивостей 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону, була обрана персикова олія. Проте в подальших експериментах, в тому числі в постскринінговому, персикова олія була замінена на дистильовану воду з огляду на технологічні аспекти приготування суспензії. Вищенаведеним фактом може бути обумовлена певна різниця у фармакокінетичних параметрах (всмоктування). Не можна виключити і роль хронофармакологічного чинника. Це і стало причиною відмінності результатів у дозі 100 мг/кг у різних експериментах.

Дозозалежність антидепресивного ефекту 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону представлена на рис. 1.

Як можна бачити з рис. 1, антидепресивний ефект 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону поступово посилюється, сягаючи свого максимуму у дозі 100 мг/кг, і майже зникає при подальшому збільшенні дози. Такий характер дозозалежності доволі розповсюджений серед лікарських засобів, що впливають на нейромедіаторні системи головного мозку [8].

У скринінговому дослідженні 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону в тесті УРПУ на моделі амнезії, викликаній введенням скополаміну, була доведена висока антиамнестична активність в обох застосованих дозах (табл. 2).

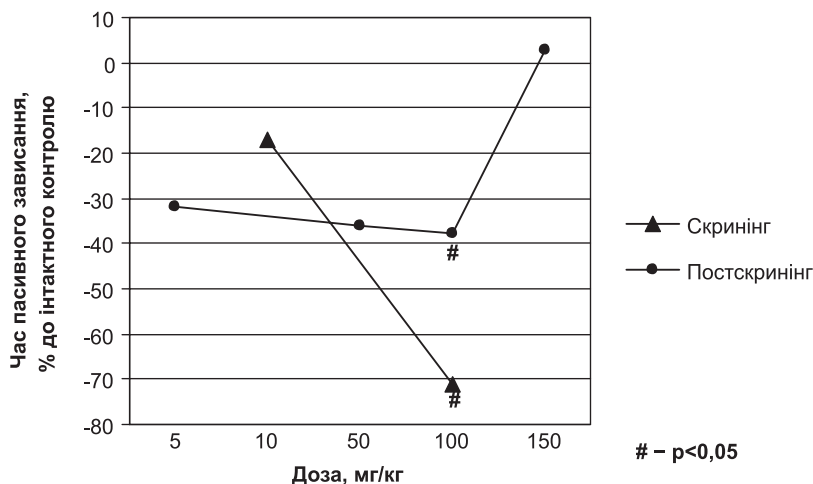


Рис. 1. Залежність «доза – антидепресивна активність» для 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону у тесті підвішування за хвіст

У постскринінговому дослідженні через 24 години після навчання тварин у групі інтактного контролю навчання зберігається УРПУ, що було виявлено за достовірно більшим латентним періодом входу до небезпечної темної камери та кількістю тварин, що досягли критерію навченості. Під впливом скополаміну в групі контролю амнезії у 87,5% мишей пам'ятний слід був повністю відсутній (табл. 2).

Показники тварин, що отримували дозу 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону 5 мг/кг, майже не відрізнялись від таких у групі контролю амнезії. При збільшенні дози у 10 разів (до 50 мг/кг) спостерігалось достовірне збільшення латентного періоду входу до небезпечної темної камери, а кількість тварин, що досягла критерію навченості, склала 50%.

У групі тварин, що отримували 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-он у дозі 100 мг/кг, спостерігалось посилення антиамнестичної дії. За показниками ця група майже не відрізнялась від групи інтактного контролю навчання, що свідчить про нівелювання амнезувального впливу скополаміну. При підвищенні дози досліджуваної сполуки до 150 мг/кг виявлено зменшення абсолютних показників до рівня групи тварин, що отримували 50 мг/кг 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-ону.

Таким чином, при зіставленні результатів тесту УРПУ скринінгового та постскринінгового досліджень можна констатувати, що майже в усіх досліджених дозах, за виключенням 5 мг/кг, 2-метил-3-(феніламінометил)-1*H*-хінолін-4-он значною мірою послаблював амне-

Таблиця 2

Мнемотропні ефекти 2-метил-3-(феніламінометил)-1H-хінолін-4-ону в тесті умовної реакції пасивного уникнення на моделі скополамін-індукованої амнезії у мишей, n=72

Група, доза, кількість тварин	Латентний період входу до темної камери, с		Δ	Антиамнестична активність, %	Кількість мишей, що досягли критерію навченості	
	вихідний	через 24 год			абс.	%
Скринінгове дослідження						
Інтактний контроль навчання, n=7	17,2±5,6	148,1±20,9	131,0±21,5*	–	5/7 ^{&}	71,4
Скополамін (контроль амнезії), n=6	7,2±2,5	7,2±0,8	0,0±2,9	–	0/6	0
10 мг/кг + скополамін, n=4	11,8±2,6	136,3±43,8	124,5±42,2*	95,0	3/4 ^{&}	75,0
100 мг/кг + скополамін, n=5	14,4±6,9	126,0±35,1	111,6±32,4*	85,2	3/5 ^{&}	60,0
Постскринінгове дослідження						
Інтактний контроль навчання, n=9	17,7±2,3	157,4±13,3	139,8±12,6*	–	6/9 ^{&}	66,7
Скополамін (контроль амнезії), n=8	16,3±3,2	65,0±22,2	48,8±20,2	–	1/8	12,5
5 мг/кг + скополамін, n=8	12,0±2,6	91,4±24,9	79,4±23,4	33,6	2/8	25,0
50 мг/кг + скополамін, n=8	17,4±5,0	128,3±19,7	110,9±20,0*	68,2	4/8 ^{&}	50,0
100 мг/кг + скополамін, n=9	18,3±5,6	148,4±16,0	130,1±19,5*	89,7	5/9 ^{&}	55,6
150 мг/кг + скополамін, n=8	15,6±6,8	128,9±22,1	113,3±19,8*	70,8	4/8 ^{&}	50,0

Примітки:

1) * – $p \leq 0,05$ відносно групи контролю амнезії за t-критерієм Стьюдента;

2) [&] – $p \leq 0,05$ відносно групи контролю амнезії за кутовим перетворенням Фішера.

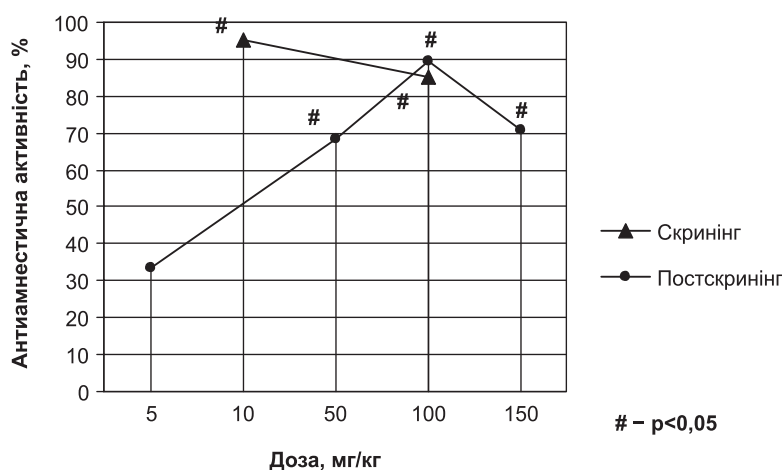


Рис. 2. Залежність «доза – антиамнестична активність» для 2-метил-3-(феніламінометил)-1H-хінолін-4-ону у тесті УРПУ

зувальний вплив скополаміну (рис. 2).

Доведений в експериментах антагонізм 2-метил-3-(феніламінометил)-1H-хінолін-4-ону зі скополаміном ϵ , безумовно,

цінною фармакологічною властивістю з огляду на залученість холінергічних систем головного мозку до патогенезу багатьох нейродегенеративних захворювань [12].

ВИСНОВКИ

1. З метою визначення ефективною дози для поглиблених доклінічних досліджень перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями 2-метил-3-(феніламінометил)-1H-хінолін-4-ону проведено постскринінгове вивчення дозозалежності основних фармакологічних ефектів *in vivo*.

2. При зіставленні результатів скринінгового та постскринінгового дослідження антиамнестичної активності у тесті УРПУ на моделі скополамін-індукованої антероградної амнезії показано, що в дозах 10, 50, 100 та 150 мг/кг 2-метил-3-(феніламінометил)-1H-хінолін-4-он достовірно послаблює амнезувальний вплив скополаміну.

3. За результатами тесту підвищування за хвіст як у скринінговому, так і в постскринінговому дослідженні встановлено, що єдиною дозою, у якій 2-метил-3-(феніламінометил)-1H-хінолін-4-он

достовірно виявляє антидепресивну активність, є 100 мг/кг.

4. Ефективною дозою для поглибленого доклінічного дослідження перспективного антидепресанта з ноотропними вла-

стивостями 2-метил-3-(феніламінометил)-1H-хінолін-4-ону є 100 мг/кг, у якій обидва види активності (антидепресивна та антиамнестична) проявляються максимально.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зубков В.А., Гриценко И.С., Таран С.Г. и др. // ЖОФХ. – 2005. – Т. 3, №2 (10). – С. 23-27.
2. Коваленко В.М. // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2009. – Т. 12, №5. – 2009. – С. 56-61.
3. Лакин Г.Ф. Биометрия : Учеб. пособие для биол. спец. вузов. – М.: Высш. шк., 1990. – 352 с.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика (видання офіційне) / О. Стефанов, Т. Бухтіарова, В. Коваленко та ін. – К.: Моріон, 2009. – С. 37-68.
5. Радионова К.С., Бельник А.П., Островская Р.У. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 2008. – Т. 146, №1. – С. 65-68.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I / Под ред. А.Н.Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
7. Штриголь С.Ю., Зубков В.О., Гриценко И.С. та ін. // Клінічна фармація. – 2010. – Т. 14, №1. – С. 35-38.
8. Bammer G. // Neurosci. and Biobehavioral Rev. – 1982. – Vol. 6, №3. – P. 247-296.
9. Can A., Dao D.T., Terrillion C.E. et al. // J. of Visualized Experiments. – 2012. – Vol. 59. – e3769.
10. Deacon R.M. // Nature Protocols. – 2006. – Vol. 1, №2. – P. 936-946.
11. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays / H.G.Vogel (ed.). – 3-rd Ed., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2008. – P. 902-906.
12. Ebert U., Kirch W. // Eur. J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 28, №11. – P. 944-949.
13. Steru L., Chermat R., Thierry B., Simon P. // Psychopharmacol. (Berl). – 1985. – Vol. 85. – P. 367-370.

ДОЗОЗАЛЕЖНІСТЬ ЕФЕКТИВ ПЕРСПЕКТИВНОГО АНТИДЕПРЕСАНТА З НООТРОПНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ 2-МЕТИЛ-3-(ФЕНІЛАМІНОМЕТИЛ)-1H-ХІНОЛІН-4-ОНУ

І.М.Подольський, С.Ю.Штриголь

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: 2-метил-3-(феніламінометил)-1H-хінолін-4-он; додозалежність; тест підвищування за хвіст; тест умовної реакції пасивного уникнення

Об'єктом даного дослідження є 2-метил-3-(феніламінометил)-1H-хінолін-4-он, який за результатами скринінгового вивчення ряду 3-(N-R,R'-амінометил)-2-метил-1H-хінолін-4-онів у дозах 10 та 100 мг/кг з використанням поведінкових тестів на мишах виявив високу антидепресивну активність, що поєднується з антиамнестичними властивостями у дозі 100 мг/кг. З метою деталізації додозалежності основних ефектів 2-метил-3-(феніламінометил)-1H-хінолін-4-ону проведено постскринінгове дослідження у дозах 5, 50, 100 та 150 мг/кг з використанням тесту підвищування за хвіст та тесту умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ), що при зіставленні з результатами скринінгового вивчення дозволило виявити зв'язок активності з кількістю введеної речовини у широкому діапазоні доз. Аналіз результатів тесту підвищування за хвіст виявив, що при введенні 2-метил-3-(феніламінометил)-1H-хінолін-4-ону у дозах 5 та 50 мг/кг спостерігається зменшення часу іммобільності мишей, але ці зміни не сягають рівня статистичної значущості. У дозі 100 мг/кг антидепресивні властивості виявляються найбільш повно, що цілком узгоджується з результатами скринінгового дослідження. При підвищенні дози речовини до 150 мг/кг антидепресивна активність повністю зникає. При зіставленні результатів тесту УРПУ скринінгового та постскринінгового досліджень показано, що майже в усіх досліджених дозах, за виключенням 5 мг/кг, 2-метил-3-(феніламінометил)-1H-хінолін-4-он значною мірою послаблював амнезувальний вплив скополаміну. Отже, ефективною дозою для поглибленого дослідження перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями 2-метил-3-(феніламінометил)-1H-хінолін-4-ону є 100 мг/кг, у якій обидва види активності (антидепресивна та антиамнестична) виявляються максимально.

ДОЗАЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТОВ ПЕРСПЕКТИВНОГО АНТИДЕПРЕССАНТА С НООТРОПНЫМИ СВОЙСТВАМИ 2-МЕТИЛ-3-(ФЕНИЛАМИНОМЕТИЛ)-1Н-ХИНОЛИН-4-ОНА**И.Н.Подольский, С.Ю.Штрыголь****Национальный фармацевтический университет**

Ключевые слова: 2-метил-3-(фениламинометил)-1Н-хинолин-4-он; дозозависимость; тест подвешивания за хвост; тест условной реакции пассивного избегания

Объектом данного исследования является 2-метил-3-(фениламинометил)-1Н-хинолин-4-он, который по результатам скринингового изучения ряда 3-(N,R'-аминометил)-2-метил-1Н-хинолин-4-онов в дозах 10 и 100 мг/кг с использованием поведенческих тестов на мышах проявил высокую антидепрессивную активность, сочетающуюся с антиамнестическими свойствами только в большей дозе. С целью детализации дозозависимости основных эффектов 2-метил-3-(фениламинометил)-1Н-хинолин-4-она проведено постскрининговое исследование в дозах 5, 50, 100 и 150 мг/кг с использованием теста подвешивания за хвост и теста условной реакции пассивного избегания (УРПИ), что при сопоставлении с результатами скринингового исследования позволило выявить связь активности с количеством введенного вещества в широком диапазоне доз. Анализ результатов теста подвешивания за хвост показал, что при введении 2-метил-3-(фениламинометил)-1Н-хинолин-4-она в дозах 5 и 50 мг/кг наблюдается уменьшение времени иммобильности мышей, однако эти изменения не достигают уровня статистической значимости. В дозе 100 мг/кг антидепрессивные свойства проявляются наиболее выражено, что полностью согласуется с результатами скринингового исследования. При повышении дозы вещества до 150 мг/кг антидепрессивная активность полностью исчезает. При сопоставлении результатов теста УРПИ скринингового и постскринингового экспериментов показано, что почти во всех исследованных дозах, исключая 5 мг/кг, 2-метил-3-(фениламинометил)-1Н-хинолин-4-он значительно ослаблял амнезирующее действие скополамина. Таким образом, эффективной дозой для углубленного изучения перспективного антидепрессанта с ноотропными свойствами 2-метил-3-(фениламинометил)-1Н-хинолин-4-она является 100 мг/кг, в которой оба вида активности (антидепрессивная и антиамнестическая) проявляются максимально.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

Тел. (572) 67-92-04. E-mail: medchem@nuph.edu.ua.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 24.11.2016 р.